



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/04681 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. März 1993 (18.03.93)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00720</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 1992 (28.08.92)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 41 35 551.2 31. August 1991 (31.08.91) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller- strasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TURNER, Jonathan [GB/ DE]; Ortwinstr. 7, D-1000 Berlin 28 (DE). COLE, Belin- da [GB/DE]; Leibnitzstr. 87, D-1000 Berlin 12 (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, HU, JP, US, europäisches Pa- tent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF ANTAGONISTS OR PARTIAL AGONISTS ON THE 5-HT_{1a} RECEPTOR FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF COGNITIVE DISORDERS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ANTAGONISTEN ODER PARTIELLEN AGONISTEN AM 5-HT_{1a}-REZEP- TOR ZUR BEHANDLUNG UND PRÄVENTION VON KOGNITIVEN STÖRUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The description relates to the novel use of antagonists or partial agonists on the 5HT_{1a} receptor to produce a medicament for the treatment and prevention of cognitive and pharmaceuticals containing these compounds.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die neue Verwendung von Antagonisten oder partiellen Agonisten am 5HT_{1a}-Rezeptor zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prävention von kognitiven Störungen sowie pharmazeutische Mittel, die diese Verbindungen enthalten, werden beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei		

Verwendung von Antagonisten oder partiellen Agonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor zur Behandlung und Prävention von kognitiven Störungen

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von Antagonisten oder partiellen Agonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor oder deren physiologisch verträgliche Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung von kognitiven Störungen, pharmazeutische Mittel gegen kognitive Störungen, die diese Verbindung enthalten sowie das Verfahren zur Herstellung dieser Mittel.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Neurotransmitter, der von bestimmten neuronalen Zellgruppen freigesetzt wird, die sich im Mittelhirn befinden und die das gesamte Gehirn innervieren. Der aus den Neuronen freigesetzte aminerge Neurotransmitter Serotonin besitzt modulatorische Wirkungen auf Zielstrukturen, wobei die Wirkungen von pharmakologisch unterschiedlichen Rezeptoren vermittelt werden. Diese Rezeptoren werden wie folgt klassifiziert: 5-HT₁ - ähnlich mit Subtypen a-e, 5-HT₂-, 5-HT₃- und 5-HT₄-Rezeptoren. Von den bekannten 5-HT₁-Rezeptoren ist der 5-HT_{1a}-Subtyp bisher am weitesten untersucht, da mit 8-Hydroxydipropylamino-tetralin (8-OH-DPAT) ein selektiver Agonist zur Verfügung steht.

Aus EP-A-0041488 ist bekannt, daß bei Krankheiten, die auf Serotonin-Mangel beruhen, wie senile Störungen der mentalen Funktion beispielsweise Senile Demenz, 5-HT_{1a}-Agonisten eingesetzt werden können. Ferner wird in EP-A-0345 948 beschrieben, daß 5-HT_{1a}-Agonisten wie 8-OH-DPAT zur Behandlung von Cerebraler Ischämie nach Herzstillstand oder Schlaganfall und zur Behandlung von Multiinfarkt Demenz geeignet.

Unter 5-HT_{1a}-Agonisten versteht man Verbindungen, die an den 5-HT_{1a}-Rezeptor binden und die biologische Antwort auslösen. Unter 5-HT_{1a}-Antagonisten sind Verbindungen zu verstehen, die an den 5-HT_{1a}-Rezeptor binden und die biologische Antwort blockieren. Unter 5-HT_{1a}-Partialagonisten sind Verbindungen zu verstehen, die den 5-HT_{1a}-Rezeptor direkt aktivieren, aber einen schwächeren max. Effekt auslösen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Antagonisten oder partielle Agonisten an 5-HT_{1a}-Rezeptoren eine Verbesserung der kognitiven Leistung hervorrufen.

Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus eignen sich Antagonisten und partielle Agonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor zur Behandlung und Prävention von kognitiven Defiziten, die bei älteren Menschen auftreten können oder bei der Alzheimerschen Krankheit, bei der Parkinson Krankheit mit assoziierter kognitiver Beeinträchtigung, bei AIDS-bezogener Demenz und anderen kognitiven Beeinträchtigungen.

Erfindungsgemäß geeignet sind partielle 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonisten, die eine intrinsische Aktivität kleiner als die von 5-Carboxamidotryptamin besitzen und 5-HT_{1a}-Rezeptor-Antagonisten, d.h. Verbindungen, die an den 5-HT_{1a}-Rezeptor binden und die von Agonisten hervorgerufene Wirkung antagonisieren.

Die Methoden zur Bestimmung der 5-HT_{1a}-antagonistischen bzw. agonistischen Aktivität werden beispielsweise in J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 248-253 (1986) und J. Pharmacol. Exp. Ther. 258, 58 - 65 (1991) beschrieben.

Als synthetisch chemische Verbindungen, die die erfindungsgemäße Wirkung zeigen, seien beispielsweise die folgenden Klassen von partiellen 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonisten und 5-HT_{1a}-Rezeptor-Antagonisten genannt:

1.) Piperazinderivate wie

1,2-Methoxyphenyl-4-[4-(2-phthalamidbutyl)-piperazin-Hydrochlorid (NAN-190) z.B. Rydelek-Fitzgerald et al., *Brain Res.* 532 191-196, 1990); 2-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-1,2-benzisothiazolin-3-on-1,1-dioxid (Ipsapiron) (z.B. O'Connor et al., *Brit. J. Pharmacol.* 101 171-177, 1990); N-[4-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]butyl]-1,1-cyclopentanediacetamid (Buspiron) (z.B. deVivo and Maayani, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238 248-253, 1986); 8-[2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-8-azaspiro [4,5]-decan-7,9-dion (BMY 7378, z.B. Yocca et al., *Eur. J. Pharmacol.* 137 293-294, 1987); 3,3-Dimethyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]glutarimid (Gepiron) (z.B. Eison et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24 701, 1986) 1-[10,11-Dihydro-8-(methylthio)-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-4-methylpiperazin (Methiothepin).

2.) Benzodioxane wie 8-(4-[(1,4-Benzodioxan-2-ylmethyl)amino]butyl)-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (MDL 72832 z.B. *Hibert et al., J. Med. Chem.* 31 1087-1093, 1988; 8[2-[(2,3-Dihydro-1,4-Benzodioxin-2-yl)methylamino]ethyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (MDL 73005 EF, z.B. *Hibert, M. et al., Brit. J. Pharmacol.* 93 Suppl. 2P, 1988; *Moser, P. et al. ibid* 3P).

3.) 1,1-Diethyl-3-(8a-ergoliny)-harnstoffderivate wie Lisurid (z.B. *die Vivo and Maayani, J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238 248-253) und Tergurid. (z.B. *Kehr, EurJ. Pharmacol.* 97 111-119, 1984.)

4.) 2-Amino-tetraline wie 5-Fluor-8-hydroxy-2-(dipropylamino)-tetralin (*J. Med. Chem.* 1990, 33, 1541-1544) und Spiperon (8-[3-(p-Fluorbenzoyl)propyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on).

Die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze der obigen Wirkstoffe sowie alle möglichen Isomeren (Stereoisomeren und/oder Enantiomeren) und deren Gemische können erfindungsgemäß verwendet werden.

Die physiologisch verträglichen Salze leiten sich von Alkali- oder Erdalkalimetallen oder den üblichen anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Fumarsäure ab. Die erfindungsgemäßen Wirkungen werden am Beispiel von 1,2-Methoxyphenyl-4-[4-(2-phthalamid)butyl]-piperazinhydrochlorid (NAN-190) und Ipsapiron gezeigt:

1. Methode: "Single trial passive avoidance" bei Ratten

In diesem Test wird die Fähigkeit von Ratten gemessen, sich an ein erlerntes Verhalten nach 48 Stunden zu erinnern. Es wird als eine Messung des Langzeitgedächtnisses interpretiert.

Am ersten Tag des Lernens werden die Tiere auf eine Plattform gesetzt. Wenn sie herunterspringen, bekommen sie einen kurzen Fußschock und werden sofort danach aus dem Apparat genommen. Zwei Tage später werden die Tiere wieder auf die gleiche Plattform gesetzt und die Zeit, die sie auf der Plattform bleiben, bevor sie herunterspringen, wird gemessen (bis maximal 300 sec.). Die verlängerte Zeit vor dem Herunterspringen spiegelt die Fähigkeit wieder, sich an die Straferfahrung des ersten Tages zu erinnern. Die Testsubstanz wurde 30 min. vor der Lernphase verabreicht, um die Sicherheit, daß der substanzvermittelte Effekt auf verbessertes lernen zurückzuführen ist, zu erhöhen. NAN-190 ist ein gemischter Agonist/Antagonist in unterschiedlichen in vivo und in vitro Testverfahren. 10 Tieren pro Gruppe wurden 1,0; 2,0 oder 4,0 mg/kg NAN-190, gelöst in 0,85 % NaCl, i.p. verabreicht. In einer Kontrollgruppe von 10 Tieren wurde nur Vehikel verabreicht.

Die Ergebnisse zeigen, daß NAN-190 (1,0 und 2,0 mg/kg i.p., 30 min vor der Lernphase verabreicht) eine verbesserte Erinnerung des Fluchtverhaltens bewirkt, während 4,0 mg/kg NAN-190 keinen Effekt hat (Fig. 1). In der Lernphase zeigen die behandelten Tiere keine Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren bei der Verzögerung des Herunterspringens von der Plattform, ein Hinweis, daß die Behandlung keine nicht-spezifischen Effekte auf Leistungsvariablen bewirkt hat.

Die Daten wurden statistisch analysiert mittels nichtparametrischer Informationsstatistik. Als Variable wurde die Anzahl der Tiere benutzt, die von der Plattform heruntergesprungen sind, verglichen mit der Anzahl der Tiere, die auf der Plattform geblieben sind für 300 sec. (d.h. die die perfekte Einhaltung des Verhaltens gezeigt haben). Diese Analyse zeigte einen gesamten Effekt der Drogenbehandlung ($2I=46,78$; $df = 23$; $p < 0,001$), weil mehr Tiere nach Behandlung mit 1,0 oder 2,0 mg/kg NAN-190 eine perfekte Einhaltung des Verhaltens gezeigt haben als nach

Vehikelbehandlung. Es ergab sich kein erkennbarer Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit 4,0 mg/kg NAN-190 behandelten Gruppen. Die Ergebnisse zeigen, daß die Behandlung mit NAN-190 1,0 mg/kg und 2,0 mg/kg ein verbessertes Lernen hervorgerufen hat.

2. Methode: Delayed non-matching to position bei Ratten

In diesem Test wird die Fähigkeit von Ratten gemessen, sich an eine räumliche Anordnung zu erinnern. Der Test wird als eine Messung des Kurzzeitgedächtnisses interpretiert.

Dazu werden Ratten in standardisierten sogenannten "operant chambers" darauf trainiert, sich an die räumliche Anordnung (rechter oder linker Hebel der Kammer) ihrer letzten Antwort zu erinnern und entsprechend zu reagieren. Richtige Antworten (matches) werden durch Gabe von Essen belohnt. Die zeitbedingte Verschlechterung des Gedächtnisses kann untersucht werden, indem der zeitliche Abstand zwischen Präsentation der Probe (rechter oder linker Hebel) variiert wird. Testsubstanzen, die keinen spezifischen Einfluß auf das Gedächtnis haben, beeinflussen die Genauigkeit der Antworten unabhängig von der Verzögerung, während Testsubstanzen, die speziell das Arbeitskurzzeitgedächtnis beeinflussen, eine Verschlechterung oder Verbesserung der Durchführung, die direkt von der zeitlichen Verzögerung abhängt, hervorrufen.

Im ersten Experiment wurde Ipsapirone HCl, gelöst in 0.85% NaCl, 30 min vor Testbeginn injiziert (i.p., n=12 Ratten). Alle Ratten wurden mit allen Dosierungen (0, 1, 3 und 10 mg/kg) getestet, die Dosierungen wurden entsprechend einem "Latin Square design" angelegt. Wenigstens 2 Probeläufe ohne Applikation von Testsubstanz wurden zur Separation der Testsubstanzprüfungen durchgeführt. Im zweiten Experiment wurde die Fähigkeit von Ipsapirone HCl untersucht, eine durch Scopolamin verursachte Beeinträchtigung aufzuheben. Dazu wurden Ratten (n=12) 45 min vor dem Testbeginn Scopolamin HCl (0.14 mg/kg, gelöst in 0.85% NaCl) i.p. verabreicht gefolgt von einer um 15 min verzögerten Gabe von Ipsapirone HCl (Dosierung und experimentelle Durchführung siehe oben).

Die Ergebnisse von diesen Experimenten zeigen, daß Ipsapiron, wenn es allein verabreicht wird, die Leistung im "delayed matching" (siehe Beschreibung) verbessert (s. Fig. 2). Dies ist besonders auffällig bei den längeren Zeitabständen (15 und 30 sek.). Scopolamingabe verursacht eine drastische Beeinträchtigung der Genauigkeit der Antworten, die direkt mit der Verzögerung im Zusammenhang steht. Dieser Effekt wurde vollständig antagonisiert durch die Gabe von Ipsapiron (3.0 mg/kg) (s. Fig. 3).

Die Daten wurden statistisch analysiert mittels einer faktoriellen Varianzanalyse mit den Faktor "delay time" und Dosis. Im zweiten Experiment zeigte die Analyse einen signifikanten Effekt in bezug auf die zeitliche Verzögerung, da die Genauigkeit der korrekten Antworten mit der Zeit abnahm ($F = 104.02$, $df = 3, 33$, $p < 0.001$) und eine signifikante Wirkung bei der Dosierung ($F = 3.96$, $df = 3, 33$, $p < 0.001$). Eine post hoc Analyse nach Newman Keul zeigte, daß die Ratten signifikant häufiger korrekte Antworten lieferten, wenn sie mit 3 mg/ kg Ipsapirone vorbehandelt wurden. Im dritten Experiment zeigte die statistische Analyse ebenfalls einen signifikanten Effekt in bezug auf die zeitliche Verzögerung, da die Häufigkeit der korrekten Antworten mit der Zeit abnahm ($F = 55.647$, $df = 3, 33$, $p < 0.001$) eine signifikante Wirkung bei der Dosierung ($F = 4.91$, $df = 4, 44$, $p < 0.005$) und eine signifikante Dosierung: Zeit Interaktion ($F = 2.19$, $df = 12, 132$, $p = 0.01$). Eine Post hoc Analyse zeigte, daß Scopolamin die Genauigkeit der Antworten im Vergleich zum Kontroll-Level signifikant beeinträchtigt. Folgte der Scopolamin-Verabreichung eine Gabe von Ipsapiron (3 mg/kg) waren die Versuchsergebnisse in bezug auf Genauigkeit der Antworten nicht signifikant verschieden von den Kontrollversuchen, d.h. die Effekte von Scopolamin wurden völlig aufgehoben.

Diese Ergebnisse zeigen, daß Ipsapiron das Kurzzeitgedächtnis verbessert und außerdem die Kognitions-störenden Wirkungen von Scopolamin (ein weitverbreitetes, pharmakologisches Model der kognitiven Verluste in der SDAT) antagonisieren kann.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse bewirken die oben beschriebenen Verbindungen eine Verbesserung kognitiver Funktionen sowohl präventiv als auch therapeutisch analog Hydergin und Piracetam.

Die Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Mittel, die die genannten Verbindungen in einer wirksamen Menge enthalten, deren Herstellung und Verwendung zur Behandlung und Prävention der vorstehend genannten Krankheiten. Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die Applikation kann oral oder sublingual, als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan anwendbaren Injektionslösungen erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milhzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw... Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen oder als Depotzubereitung formuliert sein..

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tablette, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt wird.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren

variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,2 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann. Im allgemeinen wird der Wirkstoff ein- bis viermal täglich appliziert, gegebenenfalls auch zusammen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten im allgemeinen 0,01 bis 20 Gew. % des Wirkstoffes bezogen auf die Zubereitung.

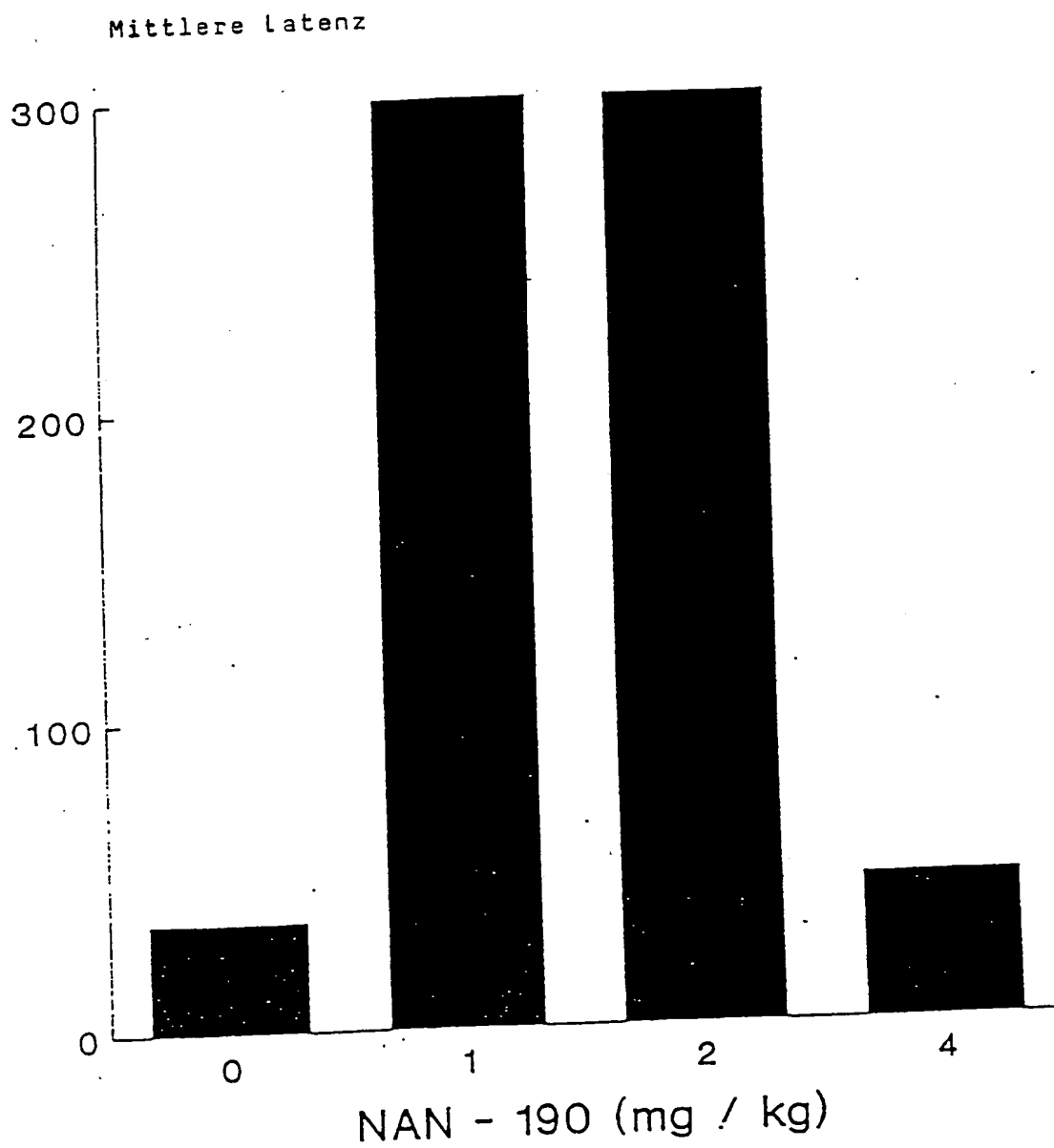
PATENTANSPRÜCHE

- 1.) Verwendung von Antagonisten oder partiellen Agonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor oder deren physiologisch verträgliche Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung von kognitiven Störungen.
- 2.) Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung und Prävention von kognitiven Störungen im höheren Lebensalter.
- 3.) Verwendung nach Anspruch 1 zur Prävention und Behandlung von AIDS-abhängiger Demenz.
- 4.) Verwendung nach Anspruch 1 zur Behandlung und Prävention von Parkinson-abhängiger Demenz.
- 5.) Verwendung nach Anspruch 1 zur Prävention und Behandlung bei Alzheimer-Krankheit.
- 6.) Verwendung nach Anspruch 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß Piperazinderivate als Wirkstoffe eingesetzt werden.
- 7.) Verwendung nach Anspruch 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß Ipsapiron als Wirkstoff eingesetzt wird.
- 8.) Verwendung nach Anspruch 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß NAN 190 als Wirkstoff eingesetzt wird.

- 9.) Pharmazeutisches Mittel, enthaltend eine wirksame Menge eines Antagonisten oder partiellen Agonisten am 5-HT_{1a}-Rezeptor oder deren physiologisch verträgliche Salze zur Verwendung nach Anspruch 1-5.

1 / 3

Figur 1

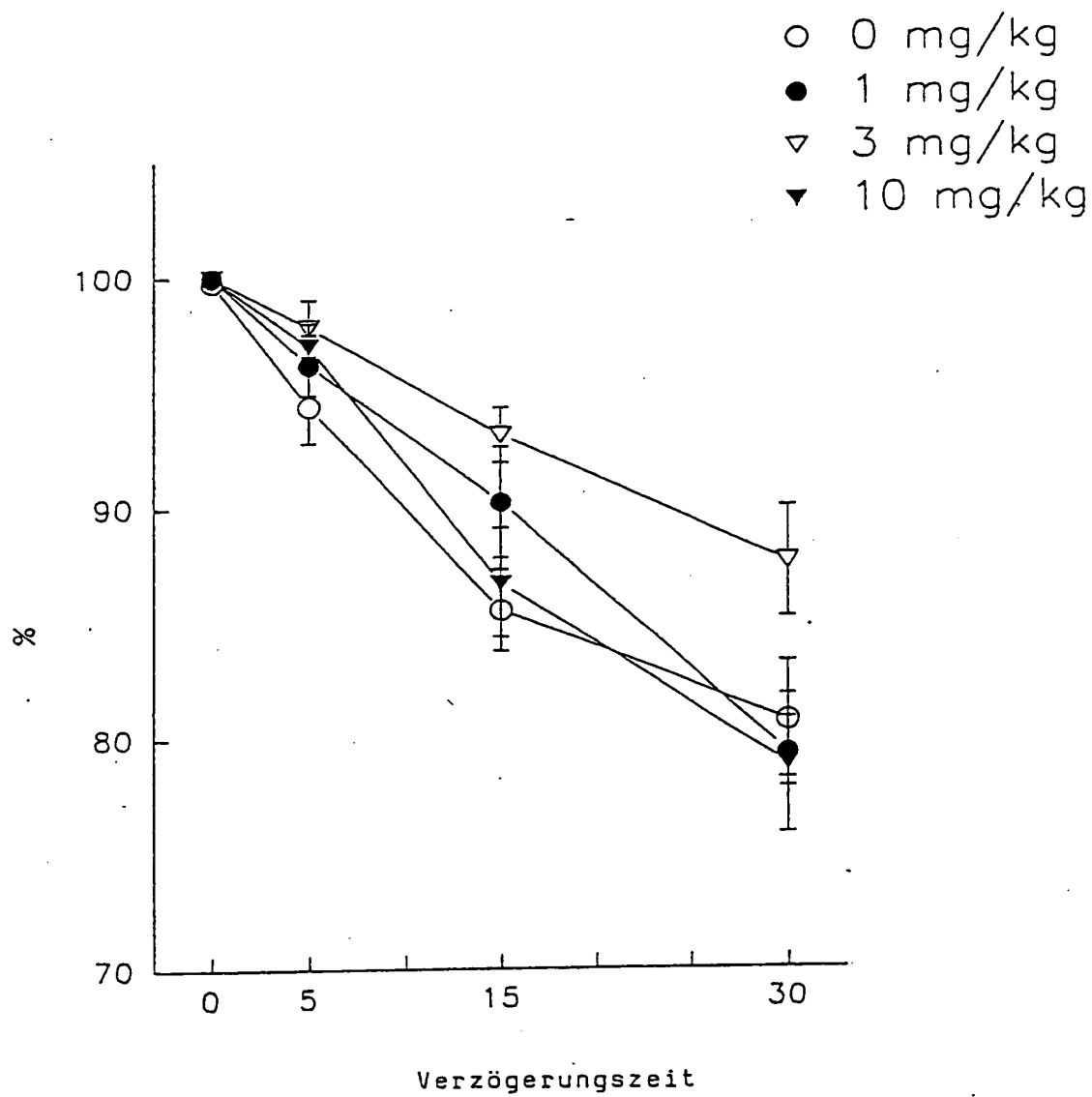


SUBSTITUTE SHEET

2 / 3

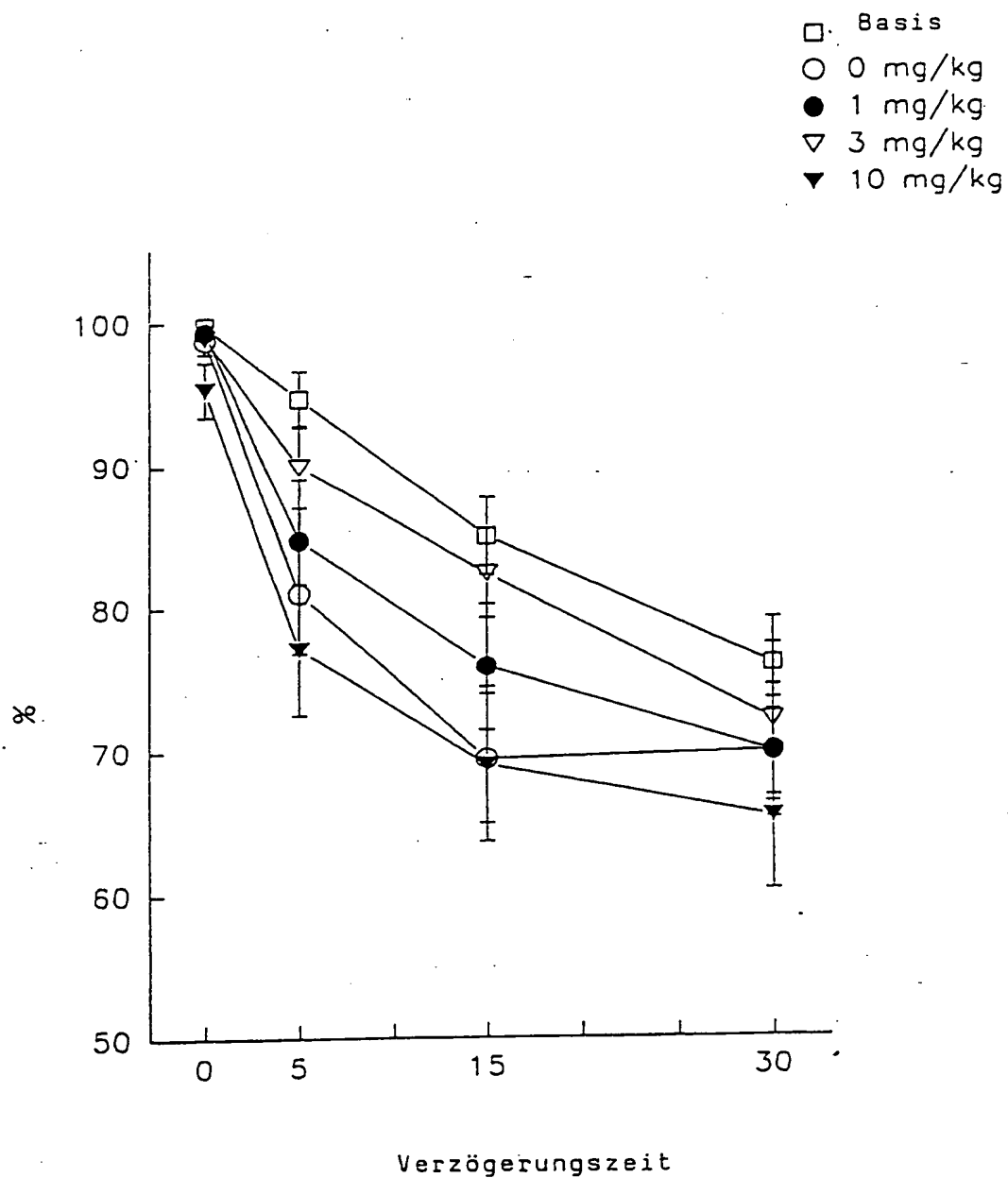
Ipsapiron

Figur 2



SUBSTITUTE SHEET

3 / 3

Scopolamin + Ipsapiron **Figur 3****SUBSTITUTE SHEET**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/00720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: A 61 K 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵: A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DE, A1, 4039631 (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 17 June 1992, see the whole document	1-9
X	Dialog Information Services, File 73, Embase Dialog accession No. 8029555, Embase accession No. 91057805; Murphy D.L.: "Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems", Neuropsychopharmacology (USA), 1990, 3/5-6 (457-471)	1-9
Y	Dialog Information Services, File 155, Medline, Dialog accession No. 07610664, Medline accession No. 91129664, Rydelek-Fitzgerald L et al: "NAN-190: agonist and antagonist interactions with brain 5- HT1A receptors", Brain Res Nov. 5 1990, 532 (1-2) p 191-6	1-9
Y	GB, A, 2222768 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 21 March 1990, see especially the	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 1992 (03.12.92)

Date of mailing of the international search report

15 December 1992 (15.12.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/00720

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	abstract and the claims --	
Y	EP, A1, 0390424 (ELI LILLY AND COMPANY) 3 October 1990, see especially the abstract and page 2 line 6 --	1-9
Y	US, A, 4423049 (TEMPLE, JR.) 27 December 1983, see especially the claims and column 7 lines 38-39 --	1-9
Y	GB, A, 1567845 (ROUSSEL-UCLAF) -21 May 1980, see especially the claims and page 2, column 2, line 86 -----	1-9

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/DE 92/00720**

SA 63883

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/10/92. The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A1- 4039631	17/06/92	NONE	
GB-A- 2222768	21/03/90	NONE	
EP-A1- 0390424	03/10/90	CA-A- 2012770 JP-A- 2286677 US-A- 4902687	27/09/90 26/11/90 20/02/90
US-A- 4423049	27/12/83	AT-B- 382373 AU-D- 9108382 BE-A- 895504 CA-A- 1244426 CH-A-B- 656383 DE-A- 3248160 FR-A-B- 2518993 GB-A-B- 2114122 JP-B- 3068875 JP-A- 58118582 LU-A- 84561 NL-A- 8204970 SE-B-C- 453088 SE-A- 8207425	25/02/87 07/07/83 28/06/83 08/11/88 30/06/86 07/07/83 01/07/83 17/08/83 30/10/91 14/07/83 08/09/83 18/07/83 11/01/88 12/08/83
GB-A- 1567845	21/05/80	BE-A- 855979 DE-A- 2728311 FR-A-B- 2355502 JP-A- 52156934 NL-A- 7706887 US-A- 4112093	22/12/77 05/01/78 20/01/78 27/12/77 28/12/77 05/09/78

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 92/00720

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁵		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.CI.5 A 61 K 31/495		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem Int.CI.5	Klassifikationssymbole A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P,X	DE, A1, 4039631 (TROPONWERKE GMBH & CO KG) 17 Juni 1992, siehe Dokument insgesamt --	1-9
X	Dialog Information Services, File 73, Embase, Dialog accession no. 8029555, Embase accession no. 91057805, Murphy D.L.: "Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems", Neuropsychopharmacology (USA), 1990, 3/5-6 (457-471) --	1-9
Y	Dialog Information Services, File 155, Medline, Dialog accession no. 07610664, Medline accession no. 91129664, Rydelek-Fitzgerald L et al: "NAN-190: agonist and antagonist interactions with brain 5- HT1A receptors", Brain Res Nov 5 1990, 532 (1-2) p 191-6	1-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik — definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>~ Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>~Y~ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. Dezember 1992		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 15 DEC 1992
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten Carolina Palmcrantz

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		Betr. Anspruch Nr.
Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	
Y	GB, A, 2222768 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 21 März 1990, see especially the abstract and the claims --	1-9
Y	EP, A1, 0390424 (ELI LILLY AND COMPANY) 3 Oktober 1990, see especially the abstract and page 2 line 6 --	1-9
Y	US, A, 4423049 (TEMPLE, JR.) 27 Dezember 1983, see especially the claims and column 7 lines 38-39 --	1-9
Y	GB, A, 1567845 (ROUSSEL-UCLAF) 21 Mai 1980, see especially the claims and page 2, column 2, line 86 -- -----	1-9

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/DE 92/00720

SA 63883

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/10/92.
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A1- 4039631	17/06/92	KEINE	
GB-A- 2222768	21/03/90	KEINE	
EP-A1- 0390424	03/10/90	CA-A- 2012770	27/09/90
		JP-A- 2286677	26/11/90
		US-A- 4902687	20/02/90
US-A- 4423049	27/12/83	AT-B- 382373	25/02/87
		AU-D- 9108382	07/07/83
		BE-A- 895504	28/06/83
		CA-A- 1244426	08/11/88
		CH-A-B- 656383	30/06/86
		DE-A- 3248160	07/07/83
		FR-A-B- 2518993	01/07/83
		GB-A-B- 2114122	17/08/83
		JP-B- 3068875	30/10/91
		JP-A- 58118582	14/07/83
		LU-A- 84561	08/09/83
		NL-A- 8204970	18/07/83
		SE-B-C- 453088	11/01/88
		SE-A- 8207425	12/08/83
GB-A- 1567845	21/05/80	BE-A- 855979	22/12/77
		DE-A- 2728311	05/01/78
		FR-A-B- 2355502	20/01/78
		JP-A- 52156934	27/12/77
		NL-A- 7706887	28/12/77
		US-A- 4112093	05/09/78

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82